UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 44

LES AÉROSOLS
en
Thérapeutique Pulmonaire

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mai 1948

PAR

JEAN PAGÈS

MEMBRES DU JURY....

MM. ROQUE, *Président.*
CALVET
SOREL
MOREL
} *Assesseurs*
DARDENNE, *Suppléant.*

CARCASSONNE
IMPRIMERIE BONNAFOUS ET FILS
48, rue Aimé-Ramon

1948

LES AÉROSOLS

en

THERAPEUTIQUE PULMONAIRE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548920_0062

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1948 N° 44

LES AÉROSOLS
en
Thérapeutique Pulmonaire

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mai *1948*

PAR

JEAN PAGÈS

Membres du Jury....
- MM. ROQUE, *Président.*
- CALVET, SOREL, MOREL — *Assesseurs*
- DARDENNE, *Suppléant.*

CARCASSONNE
Imprimerie Bonnafous et Fils
48, rue Aimé-Ramon

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER, GORSE

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR.

PROFESSEURS

	MM		MM.
Clinique de neurologie et psychiâtrie	RISER	et puériculture	SOREL (R)
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES	Pharmacie	CAUJOLLE
Clinique obstétricale	GARIPUY	Pathologie interne	MOREL
Physiologie	SOULA	Bactériologie Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N....
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA	Matière medicale	VINCENT
Chimie et toxicologie	BRUSTIER	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL	Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE	Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT	Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Histoire naturelle	DELAS	Chimie biologique	N....
Clinique médicale infantile	N...	Médecine légale et Médecine du travail	PLANQUES
		Histologie et embryologie	BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M BAISSET	Obstétrique	GUILHEM
Anatomie	COULOUMA		

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	LAZORTHES	Chirurgie	VIRENQUE, GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN P.
Histologie	BIMES, ch. desf.		
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J	Pharmacie	COUTURIER
		Chimie générale pharmaceutique	BLANC
Ophtalmologie	DEODATI	Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie Médicale	VALDIGUIE	Odonto-Stomatologie	CADENAT
Physique Médicale	MARQUES		

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY	Parasitologie	LASSERRE
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes	GUILHEM	Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.	Chimie analytique	BLANC
Chimie biologique	VALDIGUIE (P	Hydrologie et géologie	ASTRE
Chimie minérale	BLANC	Médecine Sociale et du Travail	BOUNHOURE
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT	Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX	Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Legislation pharmaceutique	BOUISSET	Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
		Urologie	LHEZ
Clinique de la tuberculose	MOREL (L), DAMBRIN (P.)	Ophtalmologie	DEODATI
		Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Microbiologie	BOUISSET	Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX

Secrétaire de la Faculté : DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération du 12 mai 1891).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

JE DÉDIE CE TRAVAIL

A la mémoire de mes Grands-Parents.

A la mémoire de mon Père.

Je lui dédie ces pages qu'il aurait été heureux de lire.

A ma Mère.

Qu'elle croie à tout l'amour que je lui voue pour son abnégation et ses sacrifices.

A mon Frère, à mes Cousins.

Témoignage de profonde affection.

A tous les miens.

A mes Amis.

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur E. ROQUE,

Professeur de Clinique Médicale,

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de nos sentiments respectueux.

A notre Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur CALVET,

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Toulouse,
Professeur de Clinique
d'Oto-Rhino-Laryngologique
Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur SOREL,

Professeur de Clinique de Médecine Infantile.

Monsieur le Professeur MOREL,

Professeur de Pathologie.

Monsieur le Professeur DARDENNE,
Professeur Agrégé à la Faculté.

A Monsieur le Pharmacien Général BUROLLET,
Docteur ès-Sciences.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour nous avoir inspiré l'idée de notre thèse et nous avoir prodigué ses précieux conseils au cours de sa réalisation.

A tous nos Maîtres

de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de Toulouse.

LES AÉROSOLS

EN

THÉRAPEUTIQUE PULMONAIRE

INTRODUCTION

A côté des méthodes thérapeutiques couramment utilisées, l'apport de corps médicamenteux ou autres, à l'état finement divisé par les voies respiratoires constitue ce que l'on appelle aujourd'hui l'aérosolthérapie. Certes, l'utilisation empirique de l'arbre aérien est connue depuis l'antiquité : les Romains traitaient en effet certaines affections broncho-pulmonaires chroniques par le humage des vapeurs des sources thermales connues alors. On essaya ensuite de produire des brouillards artificiels à partir des eaux froides de nombreuses stations.

Aujourd'hui une floraison de travaux modernes étudient les diverses incidences de cette méthode d'introduction d'agents médicamenteux sur le plan physique et physiologique, sans oublier celui de la pathologie générale aussi bien que locale. Cet ensemble fournit les données d'un problème d'actualité dont les solutions proposées peuvent être riches de prolongements et dont il importe de faire le point alors même qu'elles seraient incertaines et mouvantes en raison des progrès réalisés.

On conçoit que le sujet est vaste. Aussi bien nous limiterons-nous dans ce travail aux aspects de la méthode dans les affections respiratoires, nous réservant de jeter par moment un regard sur les états pathologiques à retentissement respiratoires.

HISTORIQUE

Les aérosols modernes ont leur origine dans l'emploi empirique des fumigations qui se retrouve au cours des siècles. Les trochisques de cinabre et les frictions mercurielles en chambre ardente étaient à la base de la thérapeutique antisiphylitique. Les clous fumants, cigares, cigarettes, papiers et cartons fumigatoires à base de produits aromatiques furent et dans certains cas sont encore utilisés.

Cependant il faut arriver vers le milieu du siècle dernier pour, avec Sales-Girons, voir les médecins s'écarter de l'emploi de ces brumes et de ces fumées. On essaya alors de réaliser des brouillards artificiels à partir des eaux thermales froides : c'est à ce moment que l'on voit apparaître les premiers vaporisateurs et, à leurs propos, s'entamer les premières discussions sur les possibilités de pénétration dans l'organisme de substances médicamenteuses ou non par la voie respiratoire.

En 1861 Demarquay et Moeller en 1882 affirment la réalité de cette hypothèse, mais dès 1887 Dujardin-Beaumetz, Bouchard et Brouardel émettent des opinions négatives.

Cette dualité se retrouvera fort longtemps : on essaiera de discriminer cette possibilité d'absorption selon que les substances seront ou non volatiles, hydrosolubles ou insolubles. Et il faudra arriver au début du XX^{e} siècle pour voir le problème

posé sur son vrai terrain : c'est-à-dire la création d'un appareillage permettant de produire des dispersions ultra-particulaires dont les éléments sont les seuls à posséder les qualités physiques nécessaires à l'absorption par les voies aériennes. Une constatation était alors mise en lumière, les problèmes physio-chimiques et techniques allaient de pair.

V. Nicolai présente en 1911 le premier appareil donnant des dispersats de solutions salines de l'ordre du micron. Depuis, les médecins et techniciens n'ont cessé de collaborer pour arriver à des appareils donnant des brouillards dont les particules fussent de plus en plus aptes à pénétrer profondément dans l'arbre respiratoire. La guerre de 1914-1918 elle-même procurera un champ d'expérience : les gaz de combat y furent employés qui utilisaient le plus souvent cette porte d'entrée. Dans un but bien autrement humain, le Professeur Trillet, en 1925, se sert de ces micro-brouillards dans son étude sur la lutte contre les ultra-virus.

En 1922, l'armée avait créé un atomiseur à chicane d'utilisation aussi bien pratique (hygiène) que thérapeutique. En 1925, Cushing sera le dernier à affirmer que seules les substances volatiles sont susceptibles de pénétrer dans le poumon. Dès ce moment, les essais techniques et les études physiologiques vont se continuer en partant de tout corps soluble ou solubilisable.

En 1939, les progrès réalisés sont tels que les écoles françaises et étrangères sont en mesure d'affirmer que non seulement les micro-brouillards utilisés pénètrent dans le poumon, arrivent aux alvéoles, s'y fixent, mais encore voient leurs particules résorbés à ce niveau et que celles-ci passent dans le sang. Et c'est bien là le véritable but et la définition de l'aérosolthérapie.

Nous allons étudier successivement les conditions qu'il convient de réaliser en général pour se permettre de parler d'aérosolthérapie ; l'effet de certaines substances médicamenteuses ainsi introduites dans le poumon sain : nous comparerons ensuite les résultats obtenus par cette méthode et les modes habituels de traitement du poumon pathologique : nous regarderons dans quelles autres affections on pourrait utiliser cette thérapeutique et nous conclurons sur son utilité et ses avantages éventuels.

PHYSIQUE

Dans quelles conditions pourrons-nous donc nous permettre de parler d'aérosolthérapie.

La définition physique des aérosols ou micro-brouillards va nous aider à les préciser.

L'aérosol est le micro-brouillard ou la fumée résultant de la dispersion ultra-particulaire d'un élément solide ou liquide dans un gaz.

Ce dispersat et ses constituants doivent posséder certaines qualités physiques particulières pour arriver au contact de l'épithélium alvéolaire et s'y déposer.

Les particules doivent avoir **un diamètre compris 1 M et 5 M.** Plus petites, elles seront rejetées à l'expiration.

Plus grosses, elles obéissent aux lois de la pesanteur, se déposent le long des voies aériennes ou sédimentent.

Ces particules sont sphériques dans les aérosolisations réalisées à partir de solution. Dans le cas de particules solides, leur forme varie avec leur vitesse de cristallisation. Ces micelles enfin ont une tension superficielle qui est inversement proportionnelle à leur rayon.

Le dispersat doit être sec : il ne mouille pas une glace, ne ramollit pas un papier ; un aérosol avec une solution mère acide ne fait pas virer un papier de tournesol.

Ce brouillard n'est pas humidifiable : un dispersat de colorant traverse une cuve à eau sans la teinter.

La stabilité doit être aussi une de ces qualités : celle-ci varie d'ailleurs, selon la nature des éléments qui la composent, avec le diamètre des particules donc leur tension superficielle et leur tendance à s'agglomérer. Cette tendance est également assujettie à la charge électrique que possèdent les gouttelettes. Cette stabilité est importante puisque les vrais micro-brouillards conservent 50 % de leur valeur une heure après leur émission.

Les micelles sont **animées de mouvements browniens** dus aux chocs des molécules aériennes sur les particules en suspension. Ces mouvements augmentent quand le rayon des particules diminue.

Ainsi tous les autres brouillards ou brumes dont les éléments excèdent un diamètre de 5 à 6 M qui sont humides, dont les micelles ont une tendance nette à la sédimentation et qui de ce fait ne sont pas stables sont de faux aérosols. Ils ne parviennent pas à l'étage alvéolaire et il n'y a pas de résorption sanguine possible. Ces nombreuses vaporisations, brumifications, atomisations ne peuvent donner que des brouillards dont le champ d'action ne dépasse pas les bronches.

MOYENS DE PRODUCTION. — APPAREILLAGE.

La question de l'appareillage était la plus importante. Comment créer en effet ces micro dispersions aux propriétés physiques si particulières ?

Les moyens de production ne manquent pas :

broyage mécanique ou consumation pour les corps solides ; vaporisation, condensation, pulvérisation par les gaz sous pression, compression et détente, et même toujours pour les liquides on arrive à créer des brouillards en dirigeant un faisceau d'ultra sons sur la surface d'un liquide. Seuls cependant, **les procédés de broyage mécanique, de pulvérisation par les gaz sous pression sont intéressants** à cause de leur rendement et des propriétés physiques des aérosols qu'ils émettent.

La pulvérisation par un gaz sous pression est le procédé le plus ancien, le plus simple et le plus employé : le vecteur gazeux, grâce à sa pression, aspire et fragmente le liquide. L'appareil se compose d'un gicleur à deux trous, suivi d'éléments qui vont terminer la dispersion. Le premier orifice du gicleur est celui d'arrivée du gaz, le second est celui par où passe le liquide aspiré par la détente du gaz. Plus les trous du gicleur sont fins, plus la dispersion est importante. Les éléments qui font suite au gicleur et qui complètent son action changent avec le type d'appareils.

TYPE GAUCHARD. — Au-dessus du gicleur se trouve une turbine. La colonne de gaz et de liquide vient se briser sur les ailettes et met la turbine en mouvement. La rotation de celle-ci vient parachever l'émulsion du liquide. Au-dessus de la turbine une série de chicanes vient arrêter les éléments de taille trop grosse. Les particules franchissant les chicanes sont de dimensions telles qu'elles forment un véritable aérosol. L'appareil utilisé par Dautrebande est à peu près semblable. Il est muni de huit filtres en chicane, ce qui lui donne une grande sélectivité. A son orifice de sortie, les particules émises ont une taille allant de 0, 1 à 2 M, mais aussi sont semblables les unes aux autres d'une façon aussi constante que possible.

TYPE TIFFENEAU. — Cet appareil se compose de deux cuves. La première sert à la pulvérisation. Elle est d'une contenance d'environ onze litres. A sa base on voit la cuve contenant la solution à aérosoliser et le tube d'arrivée de gaz. Le nuage se forme donc dans cette cuve. Un tuyau de caoutchouc la met en communication avec la cuve dite d'utilisation. Celle-ci contient le véritable aérosol, car sous la loi de la pesanteur, les éléments de plus de 3 de diamètre se déposent dans la cuve de pulvérisation et dans la tuyauterie. Une heure après son arrivée dans la cuve d'utilisation, l'aérosol est encore à 40 % de sa valeur initiale.

TYPE BIANCANI DELAVILLE. — Le gicleur employé est toujours du même type. Il est suivi d'un atomiseur qui va sélectionner les goutelettes. C'est un cylindre de 31 centimètres de haut et 4 centimètres de large. Il présente des étranglements à son tiers supérieur et à son tiers inférieur. Entre les deux étranglements et au-dessus du second sont disposées des lentilles d'un diamètre légèrement supérieur à celui des étranglements. Ces obstacles filtrent les éléments d'un diamètre trop important. A la sortie, seuls les micelles ayant les propriétés physiques précitées forment le micro brouillard.

MESURE. — DOSAGE.

La thérapeutique moderne doit être efficace et sûre. Ces deux qualités, l'aérosolthérapie les possède, car on peut mesurer les micelles de ces micro-dispersion, on peut calculer leur concentration en produit actif, on peut enfin les doser.

Pour la mesure scientifique des éléments d'un aérosol vrai, on part de la loi de Stocks qui dit que dans le cas de particules sphériques et ne s'agglutinant pas, la vitesse de chute V, soit liée au rayon

r à la densité d1 de l'élément à mesurer, à la densité d2 et à la viscosité n du fluide qui sert de vecteur, à l'accélération G de la pesanteur.

$$\text{On a} \qquad V = \frac{2}{9} \; I^2 \; \frac{(d1 - d2)}{n} \; G$$

$$\text{D'où on tire la valeur de} \quad r = \sqrt{\frac{9\sqrt{n}}{2\,(d1-d2)\,G}}$$

Cette loi joue pour les éléments d'un rayon r compris entre 0, 1 et 50 M.

Il y a d'autres façons moins scientifiques mais plus faciles de réaliser cette mesure. On peut fixer les micelles sur une lame porte-objet glycérinée et légèrement chauffée. En se servant d'un oculaire avec micromètre ou en ayant une lamelle avec une hématie fixée, on peut se rendre compte d'une façon suffisante de la largeur de ces gouttelettes.

Le dosage et la concentration des aérosols se calculent très bien si on connait le débit aérien et liquidien de l'appareil, le taux de la solution aérosolisée et le diamètre moyen des éléments de la dispersion.

ABSORPTION ALVEOLAIRE. — RESORPTION SANGUINE.

Ayant ainsi défini les propriétés physiques caractéristiques des aérosols vrais, c'est à la physiologie que nous allons demander la preuve de la fixation des micelles de ces micro-brouillards sur le poumon et leur résorption sanguine. Ces deux faist sont nécessaires pour expliquer l'action locale et l'action générale de ces dispersions.

Kuss, dès 1911 et avec des appareils d'une précision bien moindre, prouva le premier que les éléments entraînés par le vecteur gazeux arrivaient

à l'alvéole. **De l'encre de chine diluée et pulvérisée était retrouvée à ce niveau sur des coupes histologiques.**

En 1937, Biancani, Delaville et Kourylski renouvelaient l'expérience. Ils utilisèrent des solutions d'argent colloïdal dont ils retrouvaient des particules sur l'épithélium alvéolaire des animaux sacrifiés. Enfin, les pneumoconioses humaines montraient, au cours de vérifications, que les poussières, les fumées pouvaient suivre le tractus respiratoire jusqu'à son ultime limite.

Cependant il restait à montrer que ces éléments médicamenteux étaient non seulement fixés sur l'alvéole, mais qu'il y avait absorption par celle-ci résorption sanguine. **Biancani, Delaville et Kourylsky, faisant inhaler des aérosols d'IK, retrouvent le métalloïde dans l'urine du sujet d'expérience.**

En 1941, expérimentant sur l'homme, ces mêmes auteurs montrent l'effet hypoglycémiant d'aérosols d'insuline à des doses équivalentes à celles injectées par la voie parentérale.

Le Doyen Binet et Mademoiselle Bochet prouvèrent l'effet hypertenseur de l'éphédrine aérosolisée et Tiffeneau démontra la possibilité pour l'adrénaline inhalée de provoquer un effet hypertenseur peut-être moins brutal qu'avec les injections, mais d'une plus longue durée.

Ainsi, en une trentaine d'années, les progrès de l'appareillage ont permis la formation de microbrouillards dont la siccité, la stabilité, l'ionisation des éléments, la petitesse des particules les distinguent de tous les autres brumes ou nuages médicamenteux. Ils les mettent à même d'atteindre l'alvéole pulmonaire, de s'y fixer et de transiter ensuite jusque dans le sang. De cette possibilité, les aérosols retirent leur dualité d'action : locale et générale.

Nous allons étudier maintenant quelle sera l'action des aérosols sur l'appareil respiratoire sain et quelles seront les réactions de cet ensemble devant un apport local et massif de substances médicamenteuses.

LE POUMON ET LES AÉROSOLS

POUMON SAIN.

Les premiers essais, les premières études de cette nouvelle voie d'absorption furent réalisés sur des poumons sains. Les animaux d'expérience, chiens ou cobayes, étaient diversement préparés (narcosés) pour que l'on puisse voir avec netteté l'action des divers médicaments. Ces recherches furent surtout mises au point par Dautrebande, dont nous avonslargement utilisé les travaux.

Les médicaments qui, ingérés ou injectés, avaient une action sur la respiration, furent tout d'abord étudiés : on a pu ainsi comparer les résultats obtenus par les deux voies d'absorption.

La fréquence, l'ampliation, la régularité du mouvement respiratoire, le degré et l'uniformité de l'expension alvéolaire assurent l'efficacité de la respiration. Une notion assez importante aussi est celle de l'espace mort. Cet espace mort ou nusible est le volume d'air qui, étant contenu dans les conduits bronchiques, ne jous aucun rôle dans la ventilation alvéolaire. De plus, comme il se mélange à l'air alvéolaire pendant l'expiration, il vient changer les taux de CO^2 et d' O. Et il fausse ainsi les mesures et les dosages des composants principaux de l'air expiré. Cette notion physiologique et fonctionnelle revêt une certaine importance dans l'étude des médicaments pulmonaires.

Cet espace nuisible n'est jamais constant pour le même sujet, alors que le volume d'air alvéolaire reste toujours égal. On calcule ce volume d'air, inutilisé dans les échanges électro-chimiques de l'hématose, en soustrayant l'air alvéolaire de l'air expiré.

On sait que l'hématose se réalise au niveau des alvéoles des atria et des infundibula, que les bronches ne jouent de rôle actif dans la respiration que si elles sont le siège de spasmes ou au contraire de relâchements relatifs : elles peuvent alors seulement amener ou éviter tous les accidents asphyxiques, qu'ils soient pulmonaires ou généraux. Ces broncho-spasmes peuvent être déclanchés ou arrêtés par l'excitation du système nerveux orthosympathique ou para-sympathique. Des médicaments sympatho-mimétiques ou vaguo-mimétiques en, excitant l'un ou l'autre de ces systèmes, viennent agir dans l'un ou l'autre sens sur les muscles de Reissessen. Le spasme ou le relâchement vient alors influencer les éléments qui régissent et caractérisent notre respiration. L'étude des broncho-moteurs utilisés en aérosols était donc intéressante à entreprendre.

Action sur le calibre bronchique. — Quelle sera l'action des broncho-dilatateurs ? Injectés, ingérés ou inhalés, leur influence sur les muscles de Reissessen d'un sujet normal est peu appréciable. Les tracés respiratoires, la mesure de la pression intra-bronchique et du volume respiratoire montrent que la ventilation pulmonaire n'est guère modifiée. On ne peut mettre leur action locale en évidence qu'après avoir traité le poumon par des inhalations de substances parasympathotonique. On a utilisé le plus souvent la carbaminocholine ou l'histamine à doses assez fortes.

On aérosolise une solution mère de carbamino-

choline à 0,50 % ; le sujet fait une série de 10 inspirations. Au bout de quelques minutes on s'aperçoit que :

1° — La fréquence respiratoire augmente : Elle passe de 10 à 34 mouvements à la minute.

2° — Le volume respiratoire tombe à 322 cc par mouvement.

3° — La ventilation horaire passe de 317 à 673 litres.

4° — Le taux de CO^2 expiré tombe de 3,72 % à 2,04 %.

5° — Le volume respiratoire utile passe de 69 % à 50 %.

Ces phénomènes caractéristiques du spasme bronchique ont une intensité maxima au bout de demi-heure. Ils s'accompagnent alors de signes généraux bradycardie à 66 pulsations, légère hypertention, hyperpnée, rougeur. Ceci signe une légère augmentation du taux sanguin de CO^2, cette élévation amène une excitation du centre bulbaire de la respiration.

Sur ce poumon aux conduits aériens spasmés faisons agir un brouillard de substance sympathicotonique. Aérosolisons par exemple de la benzédrine en solution à 5 %.

Qu'observons-nous ? Tous les phénomènes précédents, qui signent un état asphyxique, vont s'inverser. Vingt minutes après dix inspirations profondes de ce brouillard, on remarque :

1° — Une chute de la fréquence respiratoire. On compte même trois ou deux mouvements minute.

2° — Le volume respiratoire remonte à 1231 cc par mouvement.

3° — La ventilation pulmonaire tombe à 232 litres par heure.

4° — Le taux de CO^2 expiré s'élève de 2,04 % à 4,08 %

5° — Le volume respiratoire utile atteint 85 %.

Il est donc plus fort qu'avant la première inhalation de brouillard. L'élément ortho-sympathotonique ayant développé ses possibilités broncho-dilatatrice, le spasme cesse et la ventilation bénéficie d'une amélioration comme le montrent le taux de CO^2 rejeté et l'augmentation du volume respiratoire utile.

Cependant, seuls les effets broncho-moteurs de la carbaminocholine régressent. Ses effets généraux, rougeurs, sueurs, bradycardie, hypertension sont conservés. L'action des broncho-dilatateurs est bien délimitée aux phénomènes locaux malgré la résorption sanguine des médicaments au niveau de l'alvéole. Malgré l'exception représentée par l'adréline (qui, dès la deuxième inspiration, est résorbée par le sang), on peut admettre la règle générale suivante. Des inhalations formées par 2 à 5 inspirations ont une action purement locale. Les poumons dans ce cas peuvent être considérés comme isolés au point de vue action pharmacodynamique et leur réaction étudiée comme telle.

Le gros intérêt des médicaments orthosympathomimétique réside dans la durée de leur action.

Quel que soit le bronchodilatateur employé et pendant un temps plus ou moins long, mais toujours de l'ordre d'une heure, un aérosol de carbaminocholine ou l'injection de 2,5 mmgr. de cette substance reste sans effet. Il est impossible de rétablir le bronchospasme.

Certains bronchomoteurs agissent en excitant

l'innervation sympathique intrésèque des bronches : alendrine, benzédrine. D'autres agissent directement sur les muscles de Reissessen ; c'est le cas de la théophylline et de l'aminophylline. On peut utiliser ces deux séries de médicaments séparément. Mais Burgi remarqua, qu'utilisées en aérosols mixtes, ces deux sortes de médicaments avaient une action plus importante que la somme des deux actions obtenues par des aérosolisations successives de ces deux éléments médicamenteux. C'est ce que l'on appelle l'effet additif de Burgi. Il faut aussi remarquer que la théophylline, malgré un net pouvoir dilatateur, n'entraîne aucune réaction locale.

Action sur la muqueuse bronchique. — Les bronchomoteurs ont aussi une action bronchosecrétrice. Sans parler de modificateurs de la sécrétion bronchique comme l'atropine, on a remarqué que les broncho-constricteurs, comme la choline, donnaient une augmentation du volume de secrétions.

Au contraire, les bronchodilatateurs amènent une sédation de la sécrétion par le blocage des glandes secrétrices incluses dans l'épithélium des bronches.

Cette action semble due à un lien étroit existant entre le calibre et l'activité secrétoire de la bronche. Ces deux éléments étant d'ailleurs inversement proportionnels.

Action sur l'hématose. — Les bronchodilatateurs ont une action très nette sur la fréquence et l'amplitude respiratoire. Ils concourrent à augmenter le volume d'air courant et à en assurer une meilleure utilisation par la réduction de l'espace nuisible et par une meileure ventilation alvéolaire. C'est à ce niveau alvéolaire qu'ont lieu les échanges chimico-gazeux de l'hématose. Et grâce au

rythme respiratoire plus lent et à une augmentation du coefficient d'utilisation d'air inspiré, ces échanges augmentent, étant réalisés dans des conditions optima.

Soit un sujet : Fréquence respiratoire : 12 mouvements par minute.
Espace nuisible égal à 250 cm^3.
Respiration horaire : 500 litres.

Le volume d'une inspiration est donc de 694 cc.

L'espace utile égalera : 694 cc - 250 cc, soit 444 cc. Le coefficient d'utilisation est $\frac{444}{694}$ soit 64 %. Plus ce coefficient est important, mieux l'hématose se réalise. Ce coefficient est proportionnel à l'ampliation thoracique et inversement proportionnel à la fréquence. Le taux de CO^2 sanguin tombe, l'excitation du centre respiratoire bulbaire est plus faible, ceci entraîne une diminution de la fréquence et le cycle se recrée ainsi de lui-même.

Soit un sujet au repos :

Fréquence : 9 mouvements par minute.
Volume horaire : 346 litres.
Espace nuisible : 293 cc.
Volume par mouvement : 577 cc.
Espace utile par respiration 577 — 293 = 284 cc.
Coefficient d'utilisation $\frac{284}{577} = 50$ %.

Le dosage de l'air alvéolaire donne : CO^2 : 6,30 %
: O : 13,20 %
Le dosage de l'air expiré donne : CO^2 : 3,75 %.

Après trois aspirations profondes de Benzédrine

à 5 %, si on refait ces dosages au bout d'une heure, on trouve :

— CO^2 alvéolaire : 6 %
— O alvéolaire : 13,75 %
— CO^2 expiré : 5,33 %

La fréquence respiratoire est de : 2 ou 3 mouvements par minute. Le rapprochement des taux de CO^2 et d'O expiré et alvéolaire reflète une meilleure hématose réalisée grâce à la mise au travail d'une plus grande surface alvéolaire. La chute du taux de CO^2 alvéolaire, et ceci en hypopnée, révèle une meilleure hématose puisque on ne fait pas varier l'émission de CO^2.

Réactions broncho-alvéolaires. — Le fait d'inhaler des éléments médicamenteux provoque des réactions. Comment s'en étonner puisque certaines injections I.V. amènent des réactions pulmonaires de défense. L'utilisation comme topique de médicaments pulmonaires peut en créer elle aussi. L'état hygrométrique de l'aérosol en est-il la cause ? On peut éliminer cette hypothèse. En effet, une aérosolisation de sérum physiologique, isotonique, ne donne aucune réaction. Le vecteur gazeux est aussi humide dans l'un et l'autre cas. Les aérosols agissent donc comme topique et cette action est sous l'influence de deux éléments qui l'augmentent considérablement. Le taux de la solution mère et surtout la dispersion en gouttelettes très fines et très nombreuses.

L'action de la dispersion est connue depuis la première guerre mondiale où les gaz étaient d'autant plus meurtriers que plus dilués.

Le taux de la solution mère est plus faible que celui des éléments du dispersat au moment où ils se fixent : ceci est dû à l'action de l'évaporation. Dans une injection I.V. au contraire, le taux est ra-

baissé, car le médicament se dilue dans le torrent circulatoire.

Enfin, la concentration de la solution d'un aérosol est plus élevée que les solutions qui vont être injectées :

Adrénaline injectée, solution au cent millième : adrénaline aérosolisée solution au centième. Ceci prévient les déperditions futures dues à la dispersion de la solution et aux divers filtrages que va subir l'aérosol.

Quelles vont être les réactions de défense de l'arbre aérien ?

Bronches. — L'épithélium bronchique avec ces cils vibratiles va repousser vers l'extérieur les corps étrangers représentés par les micelles au diamètre trop important. Dans les vrais aérosols d'ailleurs cette défense n'a pas lieu. Ce n'est pas le seul système défensif de la bronche. Celle-ci peut utiliser deux sortes de spasmes

Le spasme statique ou bronchospasme qui peut arriver à aveugler totalement la lumière bronchique. Le micro-brouillard ne peut plus pénétrer. Un spasme actif seconde le premier. C'est le réflexe de la toux. Celui-ci s'observe à l'inhalation de certaines vapeurs toxiques (vapeurs d'amoniaque) et selon les propriétés pharmacodynamiques des solutions aérosolisées. Chez des sujets vaguotomisés, ces deux spasmes n'existent pas : ce sont, en effet, des spasmes réflexes, dus à l'irritation de la pituitaire ou de l'épithélium broncho-alvéolaire : celle-ci amène une vaguotonie passagère qui ne peut exister une fois le pneumogastrique sectionné.

Il importe au surplus dans l'appréciation de ces réactions de tenir compte de la sensibilité et de l'accoutumance des sujets. Celle-ci fait le plus sou-

vent cesser toutes les réactions amenées par le seul fait de subir une inhalation.

Comment réagissent **les alvéoles ?** Biancani et Delaville, en sacrifiant un animal ayant inhalé un aérosol d' IK, ont montré par des coupes histologiques que les éléments du micro-brouillard viennent s'incorporer aux cellules épithéliales alvéolaires. Cellesci réagissent comme devant tout corps étranger. **Elles sont turgescentes et œdématiées.** Avant d'être résorbées dans le sang, ces micelles sont littéralement phagocytés : ceci amène une grande activité cellulaire qui explique la turgescence et l'œdème. Ces deux réactions sont aussi utilisées par les cellules épithéliales pour se défendre contre les éléments de décomposition. Enfin les capillaires pulmonaires de l'animal sacrifié étaient légèrement congestifs.

Ces réactions de défense qui tendent à interdire l'entrée des voies respiratoires à des éléments étrangers, à les rejeter ou à les absorber pour les détruire, sont peu dangereuses, car reversibles.

Cependant il faut se méfier de l'intervention d'un agent dont l'action, pour être minime, demeure continue, si une telle lésion s'organise il est excessivement difficile de la réduire. Une telle organisation de lésion est à éviter, car elle a un rôle très important dans la perméabilité alvéolaire : et une bonne perméabilité alvéolaire est à la base d'une bonne résorption médicamenteuse.

Le Ph de la solution n'est pas sans importance ; trop faible, il donne une chute de la présseion et de la fréquence respiratoire, de même qu'une chute légère et passagère de la tension artérielle.

Ainsi, en utilisant la voir d'absorption transpulmonaire, il faut s'entourer de certaines précautions dans le choix de la solution à aérosoliser, ainsi que dans la détermination de sa concentra-

tion. En utilisant un gaz neutre comme vecteur, on est à peu près sûr de ne pas avoir de réflexes de défense locaux et de réactions générales qui peuvent non seulement affaiblir, mais encore réduire à néant le résultat escompté.

POUMON PATHOLOGIQUE.

Ayant ainsi étudié les possibilités qu'offrait l'aérosolisation des substance bronchomotrices, les réactions qu'elle pouvait amener, on a commencé d'utiliser l'aérosolthérapie sur des poumons à l'état pathologique.

On peut distinguer en gros trois séries d'atteintes pulmonaires :

Les affections spasmodiques où l'on voit la crise d'asthme.

Les affections réactionnelles des muqueuses respiratoires avec le corysa spasmodique, la bronchite spasmodique, la toux coqueluchoide et divers aspects de l'asthme.

Les affections inflammatoires microbiennes diverses comprenant les trachéites, les sinusites, la bronchite aiguës et chroniques, les congestions pulmonaires, les pneumonies et broncho-pneumonies, les diverses suppurations pulmonaires et la bronchectasie. Au cours de ces atteintes d'étiologie et de pathogénie si diverses, le médecin praticien aura-t-il intérêt à utiliser systématiquement cette voir d'absorption transpulmonaire ? L'aérosolthérapie jouera-t-elle toujours un rôle aussi actif et bienfaisant ?

Par la comparaison des résultats obtenus on peut voir le mérite de chacune des diverses méthodes thérapeutiques employées.

ASTHME.

Considérons l'asthme dans sa forme spamodique, c'est-à-dire **la crise d'asthme essentiel.**

Arété parlait déjà des asthmatiques, de leur soif d'air, de leur angoisse, « de leurs yeux saillants comme chez ceux que l'on étrangle », dit-il.

Pendant fort longtemps, on considéra comme rare et partiel le succès des nombreuses médications employées. La connaissance de l'étiologie et de la pathogénie des crises permit d'arriver à une thérapeutique aux résultats passagers sans doute, mais réels.

Mettons à part l'asthme allergique ; la connaissance de l'antigène son éviction où une vaccination arrêteront l'évolution. Il n'y aura plus de crise.

Dans tous les autres **cas d'asthme essentiel, on utilise des bronchodilatateurs** comme l'éphédrine, l'adrénaline, l'aleudrine. Ceuxci viennent agir sur le déséquilibre neuro-végétatif et, en abaissant la vaguotonicité, empêchent la création des bronchospasmes. L'EPHEDRINE est donnée en comprimés de 0,03 grammes. Deux comprimés à trente minutes d'intervalle jugulent une crise moyenne ou légère. Dans le cas de crise dyspneique plus sévère, on a recours à l'ADRENALINE : une injection sous-cutanée de 1/4 ou 1/2 milligramme de chlorhydrate d'adrénaline arrête tous les symptômes : Hyperpnée, angoisse et râles. Ce, en quelques minutes.

L'ALEUDRINE ou isopropyladrénaline est utilisée en tablettes dosées à 0,02 grs. Une tablette suffit généralement. On se sert aussi dans les cas graves de solution d'aleudrine à 1 %, mais en inhalation.

Dans l'asthme infantile, seule la dose change : comprimé d'éphédrine à 0,02 grs, solution d'adré-

naline au 1/1000e ; demi tablette d'aleudrine, le tout d'ailleurs variant avec l'âge et la violence de la crise.

En thérapeutique classique, le traitement de l'état de mal asthmatique, où le déséquilibre du système neuro-végétatif est profond et durable, suppose un régime alimentaire spécial où tout aliment pouvant léser le foie est banni, une hygiène générale appropriée, l'usage de très fortes doses d'aleudrine, d'éphédrine, d'adrénaline durant les crises. Entre celles-ci, sur le fond dyspnéique qui caractérise cette atteinte, le malade absorbera par décades de l'IK, de l'éphédrine, de la belladonne, du gardenal, des peptones. On utilise aussi des vaccins, les désensibilisants, les cuti-réactions, les cures thermales au Mont-Dore et à différentes autres stations.

Les résultats obtenus réels patents ne sont pas de longue durée et nombre de vieux asthmatiques voient leur activité réduite et leurs nuits troublées par des crises constantes entre de plus ou moins longues périodes d'accalmie.

A côté de cela, quels résultats obtient-on en utilisant l'aérosolthérapie ?

Les mêmes substances broncho-dilatatrices utilisées par la voir d'absorption transpulmonaire arrêtent les crises aussi bien et plus vite qu'injectées.

L'aleudrine à 1/millième donne des brouillards qui jugulent les crises paroxystiques à la suite de quelques aspirations seulement.

Si on utilise l'appareil de Dautrebande et que le sujet inhale environ vingt litres de micro-brouillard, on peut considérer comme sûr, étant donné les débits sérieux aérien et liquidien de l'aérosolisateur, que la dose absorbée ne dépasse pas 3.000 γ, soit 3 milligrammes d'aleudrine. Or, 20 % seulement

transitent à travers l'éppithélium pulmonaire : la crise est donc arrêtée par 6/10 de milligrammes d'aleudrine. Cette dose, quoique minime et presque homéopathique, préserve en outre le malade de toute autre crise durant plusieurs heures, à l'exclusion de l'emploi de toute autre anti-asthmatique.

L'état de mal voit lui aussi son pronostic amélioré. La technique de l'école Belge est la suivante :

Trois séries quotidiennes de dix aspirations de micro-brouillards avec de l'aleudrine en solution à 2,3 et même 4 millième. Entre chaque série d'aspirations, le malade prend de 1 à 3 minutes de repos. Cette triple inhalation se continue pendant environ un mois : durant les six ou sept semaines suivantes, les séances ont lieu tous les deux jours, puis tous les trois jours. Enfin, une séance hebdomadaire d'entretien durant quelques mois vient consolider un résultat acquis, même sur les asthmes les plus rebelles. Les deux observations suivantes de M. Dautrebande le montrent bien :

Monsieur X..., 25 ans. — Asthmatique depuis l'âge de sept mois. A un an apparait une dyspnée permanente avec crises paroxystiques. Dès cinq ans, on constitue un traitement à fortes doses d'éphédrine. Vingt ans après, il n'y a pas de résultat constant.

Le 4 mai 1942 on commence l'aérosolthérapie : on utilise de l'aleudrine en solution à 1 millième.

Dès le premier jour, la première inhalation fait cesser la dyspnée. La fréquence respiratoire tombe à 14 mouvements à la minute. L'apnée volontaire passe de 55 à 65 secondes. Après la troisième inhalation, la fréquence est passée à 9 mouvements minute et l'apnée volontaire à 94 secondes.

Les 5, 6 et 7 mai, triple inhalation quotidienne.

Le 8 mai, la fréquence respiratoire est à 7 mouvements minute et le temps apnéique de 110 secondes.

Le 9 mai, on commence le traitement d'entretien : une séance hebdomadaire. On ajoute alors à l'aleudrine à 1 millième un autovaccin dans les proportions suivantes : 0,5 cc. de vaccin pour 5 cc. de solution mère. Le vaccin est tiré de l'expectoration du malade. A dater de ce jour, tous les signes de l'asthme ont disparu, il n'y a plus de crise.

Monsieur N..., 41 ans. — Asthmatique depuis l'âge de 20 ans, le sujet souffre de crises nocturnes quotidiennes. La morphine n'agit plus, le malade doit fumer 8 cigarettes anti-asthmatiques par nuit.

Le 9 mars, début de l'aérosolthérapie. Aleudrine à 1 millième, triple inhalation quotidienne.

Dès le premier jour, le mieux est sensible. Le malade ne fume que deux cigarettes.

Le 10 mars, le dyspnée disparait, le malade laisse les cigarettes.

Le 12 mars, le malade rentre chez lui à pieds. Pas de crise de dyspnée malgré l'effort.

Jusqu'au 10 avril, on continue trois inhalations quotidiennes. La fréquence respiratoire est alors de six mouvements par minute. La dyspnée est partie, le malade ne présente plus de crise.

A partir du 15 avril, on institue la cure d'entretien.

Ces deux malades suivis n'ont plus jamais présenté aucun des symptômes de l'asthme. En cinq semaines environ, les aérosols d'aleudrine les avaient débarrassés de leur affection, à l'exclusion

de tout autre médicament anti-asthmatique, de régime et d'hygiène spéciale.

En se basant sur une statistique de Dautrebande, les résultats sont moins brillants. Il s'agissait de 113 sujets à lui confiés en désespoir de cause. Ces malades étaient soit des oppressés chroniques, soit asthmatiques vrais.

Pour 10 sujets quelque soit le genre de vie, absence de tous symptômes : soit 8,8 % des cas.

Pour 49 sujets, les crises apparaissent ou non selon l'activité. Donc, grosse amélioration pour 43 % des cas.

Pour 24 sujets, les crises et la dyspnée diminuent en intensité, en durée, en nombre. Amélioration certaine pour 21 % des malades.

Pour 8 sujets, l'effet du traitement ne dure que quelques heures après l'inhalation. Amélioration légère de 7 % des cas.

Pour 1 9 sujets, l'effet thérapeutique est nul, soit 16,8 %.

Pour 3 sujets enfin, il y a aggravation de l'état : 3 %.

On peut donc considérer que, l'aérosolthérapie donna une guérison totale ou une grosse amélioration à 83 sujets, soit 73 % des malades.

En France, les thérapeutes utiliseront surtout les solutions d'éphrédine. Biancani et Delaville utilisent dans leur appareillage des solutions mères à 4 % d'éphédrine, les doses absorbées progressives sont de l'ordre de 2 à 6 centigrammes, donc comparables à celles utilisées dans les injections. En aérosol, leur action est plus rapide et plus durable.

Tieffeneau, chez le Professeur Fiessinger, traita vingt asthmatiques présentant des formes clini-

ques diverses par des aérosols d'éphédrine à 3 %. Il y adjoignait, selon les cas, de la papaverine, de la novocaïne ou de l'atropine (ceci dans le cas de bronchorrhée : une trop grande secrétion bronchique enlevant une partie de sa perméabilité à l'arbre aérien). Il enregistra les résultats suivants :

Sujets avec dyspnée permanente et crises de décubitus, disparition graduelle et durable des symptômes.

Sujets avec crise ou dyspnée intermittente, les troubles étaient arrêtés en cinq jours.

Sujets âgés et dyspnées anciennes : aucun effet.

A l'Hôpital de Bordeaux, on traita 38 malades. L'appareil utilisé était celui de Dautrebande et la solution mère de l'aleudrine à 1 %. La technique était particulière et la durée du traitement réduite par rapport à la technique belge. Les inhalations comportaient 5 à 10 aspirations. La première inhalation était suivie à 10 minutes et à 30 minutes d'intervalle de deux autres séries d'aspirations. On reprenait ensuite ou non chaque heure selon le sujet. Voici les résultats obtenus :

Sur 24 sujets en état de mal :

19 guérisons dans un laps de temps variant de six heures à 3 jours.

1 malade insuffisant cardiaque meurt.

1 autre sujet n'est pas amélioré.

3 malades sont partiellement soulagés.

Sur 14 malades présentant des crises franches, le traitement arrête les crises, mais elles réapparaissent.

En France encore, à Luchon, les aérosols antiasthmatiques à base d'eau sulfureuse sont employés. La micro-dispersion ne semble pas altérer leur qualité : à la source Bayen, on compte 65 ctgr.

de NA^2S par litre avant l'aérosolisation et 47 ctgr. par litre après.

Dans cette station, la technique employée est à peu près uniforme quant à la durée et quant au nombre l'inhalations. La durée ne dépasse que très rarement 5 minutes et jamais dix. Il y a deux inhalations par jour pendant 20 jours. Le traitement commencé en 1945 permet un recul de deux années. Sans que l'on en connaisse l'exacte pathogénie, on a constaté une amélioration très nette de l'asthme due à l'action du soufre : deux observations le démontrent.

Monsieur Paul P..., 13 ans. — Etat de mal asthmatique depuis deux ans des cures thermales sulfureuses et arsenicales sont restées sans effet. L'aleudrine en plaquettes ou aavec le dyspnéinhal ne procure qu'un soulagement fort incomplet. L'état général est déficient.

A la première journée du traitement, le dyspnéinhal est délaissé et l'oppression diminue. Dès le septième jour, les crises ont disparu. Au 20e jour enfin, plus de crise, plus de dyspnée, plus de sibilances. L'enfant a repris trois kilogs.

Madame C..., 48 ans. — Atteinte d'asthme pur depuis huit ans, elle présente à son arrivée un peu de gène et des crises quotidiennes. Dès la première semaine, tous les symptômes s'effacent et disparaissent. La malade a suivi le traitement type de 20 jours.

Le 6 décembre, c'est-à-dire quatre mois après sa cure, la malade ne souffre plus de dyspnée et n'a eu aucune crise.

Madame B..., 46 ans. — La malade souffre d'asthme essentiel. Elle a passé deux saisons à Luchon.

En 1945, Madame B... suit un traitement mixte : vaporarium et aérosolthérapie. L'amélioration est très nette et dure tout l'hiver 1945-46. En 1946, la malade suit alors un traitement d'aérosols.

L'amélioration est encore plus nette dès la fin de la cure, la malade a une activité normale qui dure actuellement.

La statistique de la station en 1946, portée sur 57 cas où l'aérosolthérapie seule a été employée, montre 33 % d'amélioration très marquée, 40 % d'amélioration moins importante mais réelle et 36 % d'états stationnaires. Les médecins de la station n'ont pas encore vu d'aggravation avec cette méthode. Le résultat final de 70 % d'amélioration est du même ordre que celui obtenu en France et à l'étranger avec des aérosols de pneumo-dilatateur.

BRONCHITE.

Une toux plus ou moins vive, une expectoration d'importance variable forment avec des ronchus et des sybilances le syndrome fort banal de l'irritation de la muqueuse bronchique.

Faisant suite la plupart du temps à un simple coryza, la bronchite aiguë se contente d'un traitement symptomatique. Les modificateurs de la toux, codéine et terpine : de l'expectoration atropine : quelques résulvifs et des antiseptiques pulmonaires suffisent. Ce catarrhe si bénin est parfois l'intermédiaire entre l'irritation des voies aériennes supérieures (qui en sont responsables) et l'alvéole. Or, la bronchocalvéolite est le point de départ de complications bien plus dangereuses, telles que

congestions pulmonaires, pneumonies et broncho-pneumonies.

On a soigné cette bronchite aiguë par des aérosols d'atropine à 1 % en deux séries d'inhalation : 70 aspirations la première fois et 25 la seconde fois on voit l'arrêt de la toux et de l'expectoration. Ce résultat est à l'actif d'un dose environ 1 mmgr. d'atropine. Par la voie bucale si on ne dépasse pas des doses d'environ 5 mmgr. de sulfate neutre d'atropine, la dose minima utile ne descend guère au-dessous de 3 mmgr. On peut compléter ce traitement par des aérosolisations d'antibiotiques. En Amérique, Southwel traite cette affection par des aérosols de pénicilline calcique en solution saline. Il ne dépasse généralement pas 1 million d'unités avec 100.000 unités par séance et trois séances par jour. Sur six cas traités, il a obtenu cinq guérisons et une amélioration très nette.

Le traitement de la bronchite chronique de ces vieux tousseurs et cracheurs est plus important ; il comporte une participation très nette de médicaments particuliers selon l'éthiologie de chaque cas. Dans les cas de sclérose pulmonaire durant les crises d'exacerbation hibernales, on traite comme une bronchite aiguë. On complète par des cures thermales intercurrentes à la Bourboule, au Mont-Dore, à Cauterets. Si le malade est tuberculeux, on délaisse ou non la crinothérapie en continuant le même traitement symptomatique. Quant aux autres étiologies, syphilis, asthme, atteinte du rhino-pharynx, goutte, on traite la cause dès son dépistage.

L'aérosolthérapie dans ses bronchites chroniques a sa raison d'être quand l'étiologie est d'origine respiratoire. Dans ce cas là, les aérosolisations d'eaux thermales peuvent être tentées et donnent de bons résultats.

Monsieur F..., 20 ans. — Ce malade est atteint de bronchite chronique. Il présente une toux opiniâtre, une forte expectoration et des sibilances. Un eczéma facial rebelle dénote en outre un fort tempérament neuro-arthritique.

A son arrivée, on institue un traitement de 20 séances de 10 minutes chacune. Celui-ci amène une sédation totale de l'expectoration et de la toux. A la fin de son séjour, seuls quelques signes stethacoustiques résiduels sont encore perçus.

Monsieur P..., 63 ans. — Vieux fumeur, le sujet tousse, crache et se plaint d'une forte oppression constante. Cet hppertendu avec maxima à 23, a un visage cyanosé et une très forte dypsnée à l'effort.

La première saison, un traitement par humage améliore nettement son état. L'hiver suivant se passe dans de bien meilleures conditions. Il revient à la station et subit 20 séances d'aérosol de 6 minutes chacune. Dès les premières séances, la toux et l'expectoration diminuent. A la fin du traitement, ces deux symptômes ont disparu ; seuls quelques sibilants demeurent encore. Sa tension maxima est tombée à 19. Son cœur est plus lent, plus fort, sans aucun toni-cardiaque.

Les broncho-dilateurs sont aussi utilisés dans les bronchites chroniques : aleudrine, éphédrine, atropine agissent en effet sur la gène respiratoire et la sécrétion bronchique. La répétition des séances d'inhalation sur une durée de 5 à 6 semaines jugulent les crises paroxystiques intercurrentes et arrivent à modifier cette gène respiratoire, vieille parfois de plusieurs années. Ainsi, on peut faire revenir à la normale une capacité pulmonaire de-

puis longtemps insuffisante et l'y maintenir. Les hypersécrétions liées au calibre bronchique se tarissent. On peut aussi obtenir cet assèchement des voies respiratoires en utilisant des inhalations de sulfate neutre d'atropine à 1 %.

Des malades suivis des mois durant par MM. Biancani et Tiffeneau n'ont plus jamais récidives ou n'ont eu que des rechutes légères et facilement maîtrisées. Ces malades avaient été soumis à des aérosolisations mixtes : broncho-dilatateur, désinfectants pulmonaires, soufre.

SOUTHWEL utilise aussi la pénicilline et a enregistré cinq succès sur cinq cas. Il utilisait des doses de pénicilline de l'ordre de 2.000.000.

Quel que soit le médicament employé, le résultat atteint rapidement gagnera en durée si l'on a recours à des cures d'entretien.

RHINITE, SINUSITE, TRACHEITE.

La thérapeutique habituelle de ces affections est basée sur des médicaments comme l'essence de térébenthine, l'eucalyptol, la créosote, le goménol qui s'éliminent par les voies respiratoires et viennent ainsi modifier leurs muqueuses. On utilise aussi les antibiotiques ingérés ou injectés. En utilisant l'aérosolthérapie, l'arsenal médicamenteux varie peu.

Biancani et Delaville se servent du Benzéthol et d'inhalations et de fumigations des divers désinfectants pulmonaires connus. Ils utilisent aussi des séries de vingt séances d'aérosols de pénicilline. Celle-ci est très active et est très bien absorbée par le sang : en effet, Nutch et Rewel retrouvèrent près de 61.000 unités dans l'urine d'un sujet qui en avait inhalé 80.000. C'est donc pour la pénicilline seule-

ment 76 % de la dose totale qui forme la concentration utile.

L'auteur américain Barach utilise un appareillage spécial pour la sinusite. Son aérosolisateur est capable de produire non seulement des aérosols, mais aussi de créer des pressions négatives dans les sinus. Ceci provoque une aspiration et un nettoyage de ceux-ci avant que par inhalations, des particules médicamenteuses viennent s'y déposer. Il a ainsi traité 122 cas et rapporte 39 améliorations nettes, 43 cas de mieux avéré, 17 cas d'amélioration légère et 23 cas sans résultat. Ce qui donne un taux d'environ 92 % de réussite plus ou moins complète.

Certains auteurs, notamment Biancani et Delaville sont très satisfaits par les résultats obtenus avec des aérosolisations de soufre : eaux thermales des stations pyrénéennes et alpines. Les rhinites, pharyngites, sinusites aiguës ou chroniques sont justiciables de traitements avec les mêmes antiseptiques et antibiotiques. Les doses varient toujours selon les cas et les sujets.

ABCÈS DU POUMON.

Le traitement de l'abcès du poumon sera essentiellement variable selon son étiologie. Certes, qu'ils soient dus à l'amibe pathologique, aux ppogènes, aux spirochètes, aux anaérobies, les signes généraux sont toujours à peu près semblables. Dyspnée, température, mauvais état général : en somme, le tableau d'une pneumopathie aiguë. Mais entre le sixième et le dixième jour apparaît la vomique qui permet le diagnostic clinique : un examen radiologique montrant une image hydro-aérique vient confirmer ce diagnostic.

Si cet examen radiologique est fait avant la vomique, c'est-à-dire avant d'avoir la possibilité de faire une analyse bactérienne du pus expectoré, on peut faire un traitement au chlorhydrate d'émétine : 8 centigrammes chaque jour pendant huit jours amènent une guérison rapide et complète. L'émétine peut être d'ailleurs considérée comme un médicament spécifique de l'amibe pathogène.

Si ce traitement ne donne pas de résultat ou si l'examen et l'interrogatoire du malade permettent d'éliminer cette étiologie, que peut-on faire ?

Dans les abcès aigus non putrides dus aux pyogènes et aux spirochètes, on a le choix entre divers traitements. **Les anti-biotiques** comme la pénicilline ou les sulfamides et surtout contre les spirochètes, les arsenobenzènes. **Le Novarsenobenzol en I V., l'acétylarsan I. M.** ou **le stovarsol en comprimés à 0,25 gr.** à la dose, deux fois par jour. Cette thérapeutique arsenicale ne se met en pratique que sur la présence de spirochètes dans l'expectoration. Les doses médicamenteuses varient selon les sujets et l'évolution de la maladie. On peut aussi utiliser des autovaccins préparés à partir des crachats du malade.

Enfin, les **stocks vaccin** servent parfois aussi. Des injections intra veineuses de **benzoate de Na à 20 % d'alcool à 20 ou 33 %** mélangé à du sérum glucosé hypertonique donnent de bons résultats dans des abcès qui, après six et huit semaines d'attente, ne s'améliorent pas.

La bronchoscopie vient compléter le drainage de l'abcès ouvert dans une bronche ; ce drainage étant considérablement aidé par la position du malade. Cette position varie avec la situation de l'abcès.

La collapsothérapie sera utile dans les cas d'abcès récents et centrolobulaires, inutile dans les ab-

cès fortement enkystés et dangereuse même quand la collection purulente risque de se rompre dans la plèvre.

Parfois, le traitement médical, quel qu'il soit, n'amène aucune amélioration et l'on est amené à faire appel à la chirurgie. L'opérateur a alors le choix entre **la pneumotomie et la pneumectomie.** La pneumotomie est en somme l'ouverture et le drainage de l'abcès. Elle n'est utile que dans le cas d'un abcès unique bien collecté et superficiel. La deuxième opération est l'exérèse du poumon en tout ou en partie. Il n'est pas besoin de souligner les dangers de telles interventions. Les statistiques le prouvent bien qui, à côté de guérisons réelles mais durement et longuement acquises, enregistrent 30 % de mortalité pour 18 % de guérisons.

Quels sont les résultats obtenus avec le traitement médical. **En moyenne 50 % de cas sont curables, 20 % de cas se terminent par la mort du malade et 30 % des abcès passent à la chronicité,** demandant alors une thérapeutique sanglante.

A côté de cela, qu'elles sont les possibilités de l'aérosolthérapie.

L'utilisation de la pénicilline ou des sulfamines semble ici normale et intéressante. Tout syndrome de pneumopathie aiguë étant justiciable d'un traitement à base d'antibiotique.

Les résultats obtenus tant en France qu'à l'étranger le prouvent bien.

En France, R.Benda traita quatorze cas d'abcès putrides avec température et images radiologiques nettes. La température rétrocéda dans 11 cas sur 14 après 9 à 15 jours de traitement.

L'expectoration rétrocéda et tarit dans huit cas, se stabilisa à 20 cc. au lieu de 60 cc. dans un cas et aux environs de 30 cc. au lieu de 100 cc. chez un

autre sujet. Enfin, pour deux malades, elle ne fut pas influencée. L'action sur l'image radiologique est moins constante et moins nette : dans 7 cas, elle ne se révèlera pas. Dans deux cas, le nettoyage fut complet. Pour cinq malades enfin, l'image hydro-aérique disparut, mais il y eut persistance d'une image de condensation parenchymateuse.

La technique et l'appareillage employés sont maintenant classiques, 6 à 8 inhalations en 24 heures permettent au sujet d'absorber des doses de pénicilline variant entre 100.000 et 300.000 unités par jour. Le traitement dura de 15 à 30 jours : il ne fut plus long qu'exceptionnellement. Les 14 malades traités présentaient des formes cliniques diverses, abcès aigus ou chroniques. Avec l'aérosolisation de pénicilline, seuls 3 cas sur 14 ne sont pas influencés. La température et l'expectoration étant abolies ou presque taries dans 11 cas sur 14. Ces résultats sont très encourageants.

Les auteurs américains M. S. Segal et C. M. Ryder traitèrent 4 cas d'abcès du poumon. Les malades furent drainés avant les séances d'aérosolthérapie. Le traitement a une durée variant de 4 à 10 semaines, ceci pour les abcès multiples. Cette thérapeutique est renouvelable. Dans les 4 cas traités par ces auteurs, la température et l'expectoration décrurent nettement, puis disparurent ou changèrent de caractère : la putridité de l'expectoration s'évanouit toujours.

Les résultats semblent donc être meilleurs avec l'aérosolthérapie à base de pénicilline où presque toujours la toux, l'expectoration en volume et en odeur sont remaniées. Et même l'image radiologique arrive à disparaître dans 50 % des cas. Cependant, les statistiques françaises ou étrangères manquent encore d'ampleur pour bien apercevoir les avantages réels de ce mode d'asorption.

DILATATION DES BRONCHES.

Actuellement le diagnostic d'une bronchectasie est rendu plus aisé, grâce aux radiographies lipiodolées qui, sur l'observation d'une toux opiniâtre suivie d'une expectoration plus ou moins puriforme, seront à demander. Congénitale ou acquise, cette dilatation fait suite dans ce dernier cas à des atteintes bronchitiques dues à la syphilis, à la tuberculose, à l'abcès du poumon. Les signes généraux sont cependant bien moins importants que ceux d'une collection purulente.

Son traitement, par son côté symptomatique, ressemble assez à celui de l'abcès : modificateurs de la toux et de l'expectoration. Mais la crinothérapie avec les cures à Eaux-Bonnes, Cauterets, la Bourboule, joue un rôle important. Enfin, la bronchoscopie, permettant une aspiration et réalisée par un spécialiste, donne un soulagement réel. Les antiinfectieux et les antibiotiques seront aussi utilisés. Quand le traitement médical reste sans effet, une intervention chirurgicale, quoique pouvant amener la guérison complète, ne sera réalisée qu'avec les plus grandes précautions.

Les stocks ou autovaccins, un traitement anti-syphilitique ne donneront de résultats que dans des cas où le diagnostic étiologique est net et où l'édification de la sclérose ne sera pas complète.

Quels sont les résultats obtenus ?

La Bronchoaspiration amène le plus souvent une amélioration nette. Les guérisons sont très rares. Le drainage postural a le même effet. **En règle générale, seules les bronchectasies récentes et cylindriques des enfants sont guéries.** Les bronches sont distendues, mais leur armature n'est pas détruite.

Les formes classiques qui laissent vieillir leur

malade ne sont pas touchées par ce traitement. Et si les crises aiguës intercurrentes ne sont pas trop nombreuses, on peut se contenter de juguler celles-ci médicalement.

Seuls les cas où des complications, gangrène, hémoptisie, viennent menacer la vie du malade sont justiciables de la thérapeutique chirurgicale. On compte à l'heure actuelle **12 % de mortalité pour les lobectomies et 20 % pour les pneumectomies.** Cependant les 70 % de guérisons complètes et définitives permettent bien de courir le risque. Plus le sujet est jeune, plus la mortalité est faible.

L'aérosolthérapie tentée dans le traitement des abcès fut reprise dans la dilatation des bronches. En France, R. Benda utilisa la pénicilline : **la technique, les doses d'antibiotique, la durée du traitement sont à peu de chose près les mêmes que pour les abcès.**

Voici les résultats obtenus sur cinq malades dont certains avaient une bronchectasie en évolution depuis longtemps. Tous avaient une expectoration aux environs de 100 cc., des images radiologiques nettes, mais pas ou peu de température.

L'expectoration est tarie en 7 jours pour trois sujets. Pour les deux autres elle tombe au 1/5 de sa valeur et s'y maintient. L'image radiologique n'est pas influencée, mais la guérison se maintient dans trois cas sur cinq.

Les travaux et statistiques américains tendent à confirmer ces résultats.

Segal et Ryder utilisent des aérosolutions de pénicilline sodique : chaque centimètre cube contenant de 15.000 à 30.000 unités. Le malade prend une inhalation toutes les deux heures. Le traitement, précédé d'un drainage, dure en moyenne de une à six semaines. Ils traitèrent 6 dilatations. Il y eut défervescence de la température dans tous

les cas : arrêt ou diminution de l'expectoration qui perd sa fétidité dans tous les cas. Certes, des abcès aigus seront à nouveau visibles et très rapidement jugulés par la pénicilline. Enfin, un traitement aux mêmes doses d'antibiotique, mais durant 2 à 3 jours seulement, sera d'un excellent rendement si on l'utilise avant une opération sur de tels poumons.

Olsen utilise aussi les aérosols de pénicilline dans tous les cas : médicaux ou chirurgicaux. Il fait inhaler 75.000 unités par jour durant quatre ou cinq semaines, la solution employée contient 2.500 unités au cc. Son appareil aérosolise 1 cc. de solution en 10 minutes. Il fait inhaler 10 minutes, puis fait reposer autant de temps. Donc 3 cc. sont inhalés dans l'heure et le sujet se repose une heure environ. Puis le malade reprend une inhalation.

Dans les cas médicaux, il y a arrêt de tous les symptômes. Mais comme ses compatriotes, Olsen préconise une action chirurgicale et l'aérosolthérapie pénicillinée est surtout pour eux en traitement destiné à diminuer les risques pré et post opératoires. La présence dans les poumons d'une masse microbienne peut ensemencer l'infection ou atelectasier une bronche. Les résultats suivants portent sur cinq lobectomies, une hémilobectomie, une pneumectomie droite. Non seulement les symptômes furent amoindris, mais seule la pneumectomie droite amena un empyème. Ceci montre la nécessité de ces traitements préventifs et curatifs. Ainsi dans la plupart des cas, les symptômes disparaissent et **60 % de guérison stable sont les résultats réalisés par Benda.** Cette proportion est à peu près semblable dans les tentatives étrangères. De plus, alors que les antibiotiques généraux n'avaient que peu ou pas d'action préventive, l'aérosolthérapie de ces médicaments donne de bons résultats dans 85 %.

PNEUMONIE ET BRONCHO PNEUMONIE.

Les auteurs américains Humphrey et Joules, Southwel utilisèrent aussi ce mode d'absorption dans la pneumonie et la broncho-pneumonie, alors que les tenants des écoles belges et françaises ne le firent pas.

On se sert généralement de la pénicilline IM à la dose de 240.000 unités par jour, parfois un peu plus. La concentration continue en produit actif étant réalisée par les 8 piqûres quotidiennes ou deux piqûres quotidiennes de pénicilline retard. Le traitement est continué jusqu'à la disparition de tout signe stethacoustique, celle-ci est réalisée dans deux ou trois jours, parfois quatre.

En Amérique on aérosolise de la pénicilline en solution saline, chaque cc. contenant 25.000 unités. La dose est de 100.000 unités par séance : la durée de celle-ci n'excède pas demi-heure. On fait deux ou trois séances par jour avec une limite de 1.000.000 d'unités pour le traitement dont la durée n'excède pas trois jours. Sur 5 malades ainsi soignés, tous guérirent avec arrêt de l'expectoration au troisième jour. De même, un pneumonique avec infarctus guérit et les malades sortent généralement de l'hôpital huit à dix jours après leur entrée.

Ainsi, le traitement des syndromes aigus semble ne pas manquer de résultats.

AEROSOLS EN CHIRURGIE.

Il est évident que les aérosols de broncho-dilatateurs sont d'un intérêt extrême dans la pratique chirurgicale. Leur étude physiologique a montré leur effet sur le broncho-spasme, mais ils arrivent surtout à modifier le rythme respiratoire chez un sujet sain ou non. La lenteur, l'amplitude de cha-

que mouvement entraîne une meilleure ventilation alvéolaire et partant une hématose à rendement élevé. Un sujet ainsi préparé par la profondeur de sa respiration, par un temps apneique élevé, par une absorption sanguine plus importante, s'endort plus rapidement, avec moins d'anesthésique. Ce qui fait diminuer les risques de syncopes et toutes les autres complications de l'anesthésie.

Dans le cas plus particulier de la chirurgie pulmonaire, les avantages des aérosols d'antibiotiques préventifs sont plus importants encore. Déjà le drainage de posture, l'envoi in-loco de liquides modificateurs avaient abaissé le toux de complications opératoires. Mais après un traitement à la pénicilline aérosolisée, les risques d'infection, d'ensemencement, d'atelectasie sont réduits dans des proportions encore plus importantes. Enfin, même s'ils se déclenchent, ces accidents seront jugulés par des aérosols pénicilline aux mêmes doses que pour le traitement d'une pneumonie primitive.

Les résultats obtenus par les Américains en appliquant systématiquement cette manière de faire prouvent avec les 80 % de cas sans aucune complication tout l'intérêt de la méthode.

PATHOGÉNIE

Pouvons-nous facilement expliquer les différences de doses et les différences de résultats obtenus par le même médicament en empruntant une voie d'absorption différente.

On a vu que dans l'aésolthérapie, les doses étaient généralement plus faibles, pour arriver au même résultat que lorsqu'on utilisait ces médicaments par la voie IV, IM ou bucale. Dans l'aérosolthérapie, la crise d'asthme est jugulée par environ 3/5 de mmgr. d'aleudrine inhalée, alors qu'on utilise 2 mmgr. d'aleudrine « ab ore ». Pour l'éphédrine, la différence est aussi sensible : comprimés de 3 centigrammes ou inhalation ne dépassant pas avec l'appareil de Dautrebande une dose de l'ordre de 1 centigramme. Cette différence n'est pas étonnante puisque seul le 20e de la dose microdispersée est absorbée par le sang. Pour la pénicilline seule, en effet, on retrouve dans l'urine 75 % de la dose contenue dans la solution mère.

Dans la bronchite aiguë, les doses buccales varient entre deux et cinq milligrammes de sulfate neutre d'atropine et le résultat atteint est identique avec 1 milligramme d'atropine aérosolisée.

Les inflammations et les suppurations chroniques posent des solutions particulières quant au doses journalières et totales : la comparaison ici n'est pas possible.

Dans une pneumonie ou une broncho-pneumonie, les doses de pénicilline IM varient entre 800.000 et 1.500.000 unités au traitement, en aéro-

solthérapie les Américains s'arrêtent généralement au million d'unités. Dans les abcès du poumon, les doses sont notablement plus fortes dans les deux sortes de traitement. Elles s'équilibrent selon la durée du traitement entre 1.000.000 et 4.500.000 unités. **Cependant la notion de dose utile n'est pas seule intéressante. La rapidité et la prolongation de l'action sont aussi à connaître.**

Ces deux facteurs sont nettement en faveur de l'aérosolthérapie dans l'asthme, la bronchite aiguë et certains cas de bronchite chronique (bronchite chronique des gens âgés). Dans les abcès et les supurations, seule la prolongation de l'action milite en faveur des aérosols. Dans la pneumonie ou la broncho-pneumonie au contraire, la rapidité de la guérison semble pencher en faveur des microbrouillards médicamenteux.

Comment expliquer ces différences d'actions : comment comprendre **aussi certains changements de propriété des médicaments que l'on aérosolise.** L'aleudrine par exemple est antidiurétique en piqûre et favorise l'excrétion rénale en aérosol. L'histamine est broncho-dilatatrice aux petites doses et broncho-constrictrice aux fortes doses.

Est-ce dû à l'état de fine division du produit ? L'expérience sur les gaz de combat le laissait prévoir. La même constatation est faite avec les produits médicamenteux. Chaque goutelette a la même concentration que la solution mère. Ce taux ne baisse pas : il tend au contraire à s'accroître grâce à l'évaporation. Dans les piqûres intra-veineuses la solution tend à se diluer et à laisser une partie de ces principes actifs dans les obstacles qu'elle traverse : le foie en est un exemple, ainsi que les cavités cardiaques.

En aérosols et surtout dans les atteintes pulmonaires, il faut admettre que le nuage médicamen-

teux chargé à 70 % de sa valeur initiale (dosage de Jost) agit d'abord comme topique. C'est pourquoi, bien que 20 % seulement du médicament utilise la voie transpulmonaire pour avoir une action générale, leur efficacité est semblable au 100 % lancé dans l'organisme avec un autre mode d'absorption.

L'action locale d'un médicament est toujours plus forte que si l'élément actif est absorbé par une autre voie, mais dans l'aérosolthérapie, la résorption sanguine a lieu dès que l'inhalation dépasse une certaine durée et à ce moment là il est fort difficile sinon impossible de savoir quelle, de l'action locale ou générale, a le plus d'importance.

L'aérosolisation peut changer la structure physique du médicament ainsi que les résultats obtenus. L'adrénaline subit une forte oxydation durant sa dispersion. Elle présente une tendance à augmenter les secrétions bronchiques utilisées en injections et à les diminuer en aérosols. Ceci semble dû à la loi qui veut que plus les bronches se spasment ou ont une tendance au spasme, plus elles secrètent.

Enfin, le fait d'améliorer le rythme respiratoire amenant ainsi une meilleure hématose, peut produire une meilleure action médicamenteuse. De plus, comme le taux de CO^2 alvéolaire et sanguin chute, l'excitation du centre bulbaire de la respiration est moins importante, et tend à conserver ce rythme plus lent et plus utile.

La perméabilité des cellules alvéolaires va être un grand facteur de l'action des médicaments aérosolisés. Les cellules pathogènes laisseront passer un pourcentage bien moindre que les cellules saines. Mais à l'instar des broncho-dilatateurs, une aérosolisation de certaines substances permet à d'autres d'agir plus favorablement. Ainsi, une

inhalation d'atropine chez un sujet bronchorrhéïque permet une meilleure utilisation des microbrouillards d'aleudrine réalisés postérieurement.

Avec Dautrebande on peut croire qu'il y a fixation du médicament au cours de l'inhalation et que ces colloïdes subiraient ensuite un mécanisme de libération différée. Ceci permettrait aux micelles d'exercer leur activité pharmacodynamique progressivement, longuement et même pour certains produits d'inverser leur action (histamine).

CONCLUSION THÉRAPEUTIQUE

De ce tour d'horizon sur l'aérosolthérapie que pouvons-nous retirer au point de vue pratique ? **Il est à peu près certain** que les atteintes des voies respiratoires et de leurs annexes sont plus améliorées pour les mêmes doses et que l'on arrive à un résultat analogue à celui obtenu par les autres modes d'administration en **utilisant des doses moindres.** Ainsi, 2/5 de milligrammes d'aleudrine inhalée correspondent à 2 ou 3 milligrammes d'aleudrine ingérée. **De plus, la rapidité de la guérison et sa durée sont plus importantes avec l'aérosolthérapie qu'après n'importe quelle autre technique.** Ceci est vrai pour l'asthme. Pour les sinusites, les rhinites, les bronchites aiguës, la même conclusion semble s'imposer : ceci sans considérer la facilité de la méthode, son inoccuité absolue.

Dans les cas de congestion pulmonaire, de pneumonie et de broncho-pneumonie, la conclusion est plus difficile. En France, on ne les a jamais traitées systématiquement à l'aide de brouillards médicamenteux. **Le résultat acquis par les Américains ne semble point plus complet, ni bien plus rapide.** Seules, les doses paraissent moindres et la méthode d'application moins ennuyeuse. Pourtant dans les cas passés à la chronicité, cette méthode, par son action sur la respiration, paraît nettement plus intéressante. Qu'on l'utilise comme adjuvant dans le cas des suppurations chroniques, dépendant d'un traitement chirurgical curatif, ou qu'on l'utilise comme traitement de base. On peut adjoindre dans ces cas des aérosols de broncho-dilatateurs

aux inhalations d'antibiotique. Les premiers viennent modifier le terrain, rendre à l'épithélium aérien sa souplesse, sa perméabilité. Les autres venant parfaire le résultat en détruisant la cause.

Des statistiques connues se dégage une conviction : les bronchites chroniques des gens âgés et les bronchectasies des sujets jeunes sont plus faciles à traiter et à guérir que les bronchectasies des gens âgés et les bronchites chroniques des adolescents.

En résumé, l'aérosolthérapie provoque d'excellents résultats dans l'asthme, les infections aiguës justiciables de la pénicilline, ainsi que dans les bronchites chroniques et l'ectasie. Dans les autres cas, c'est un excellent adjuvant et un protecteur nécessaire lorsqu'une intervention sanglante est décidée.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ainsi qu'on l'a vu, les possibilités actuelles de la thérapie transpulmonaire sont loin d'être négligeables : elle rend même de grands services.

Cependant, il n'est pas possible de réaliser une comparaison totale entre ces résultats et ceux des thérapeutiques classiques. En effet, elle n'est utilisée que dans les atteintes pulmonaires. L'expérimentation physiologique a montré que les toni-cardiaques, les diurétiques conservaient leurs qualités pharmacodynamiques à l'état d'ultradivision.

Certains médicaments, comme l'adrénaline, ont une meilleure action hypertensive en inhalation qu'en injection. Le micro-brouillard d'adrénaline possède en effet une action un peu moins forte, mais qui dure tout le temps de l'aérosolisation. Ceci est une qualité qu'il serait intéressant d'utiliser dans les états de chocs où la TA doit être relevée et maintenue au même niveau pendant longtemps.

L'aérosolthérapie est encore pour la majorité des praticiens une méthode de traitement localisée à l'appareil pulmonaire dans ce cadre un peu étroit, son intérêt est reconnu même par les malades qui commencent à le réclamer.

De grosses difficultés viennent contrarier son utilisation. L'aérosolthérapie nécessite en effet l'hospitalisation des malades. Il n'y a pas à l'heure actuelle, du moins en France, un appareillage individuel pratique et sûr. Ceci entraîne un manque d'expérimentation dans le traitement de lésions

cardiaques rënales, hépatiques qui nécessiteraient une aérosolisation plus ou moins continue au domicile même du sujet.

La seconde difficulté réside dans le manque de précision des doses absorbées. Or, dose utile et dose toxique sont parfois très rapprochées : ainsi, les arsenicaux ne peuvent pas encore être employés avec sécurité. Le choix du mode thérapeutique sera plus facile et peut-être penchera-t-on plus largement encore vers l'aérosolthérapie le jour où le médecin praticien aura à sa disposition un appareillage simple, sûr, précis. Les affections à marche aiguë aussi bien que les affections à marche lente pourront être ainsi traitées par des brouillards médicamenteux, que se soit au lit du malade, ou dans des chambres d'aérosolisation dans les hôpitaux ou les cliniques.

Vu : Le Président de thèse :
ROQUES.

Vu : Le Doyen :
J. CALVET.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 12 Avril 1948.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN,

« BIBLIOGRAPHIE »

Binet et Bochet. — Etude sur l'absorption par les voies respiratoires de solutions médicamenteuses administrées en fines pulvérisations. — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 7-3-1941 - p. 281.

Binet et Burstein. — Broncho-spasme et Broncho-relâchements obtenus en partant de la voie aérienne. — Presse Médicale - 3-6 Avril 1940.

Dautrebandre. — Les Aérosols Médicamenteux. - (Technique, Physiologie, Thérapeutique). - Edition 1946. - Duculot-Masson.

Harmbürger, Milliez et Halpern. — Traitement de l'asthme par Aérosol. - Société Médicale des Hôpitaux de Paris. - Décembre 1941.

Jost. — Thèse Médicale. - Paris, 5 Juin 1944.

Journées Thérapeutiques. — Voies Pulmonaires en Thérapeutique. - Paris 1946. - Doin et Cie.

Kourylski, Biancani et Delaville. — Action thérapeutique des micro-brouillards : action de l'insuline introduite par ce brouillard. - Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 21-2-1941 - p. 200.

Mollard. — Traitement des dyspnées par aérosols de Bronchodilatateurs. - Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Poumon. - 1943, n° 6038 - 2e Fiche - p. II.
D'après Biancani et Roussel. - Bull. Acad. Médecine, 4 juin 1940 - p. 457.
D'après Delaville. - Presse Médicale, nos 1 et 2, janvier 1941.
D'après Dautrebande, Philippot-Charlier - n° 30, p. 398. - 20-6-1942.
D'après Stalport. - n° 54, p. 769. - 19-12-1942.
D'après Tiffeneau. - Paris Médical, p. 46 - 20-2-1943.

Mollard. — Traitement des dyspnées Asthmatiforme par l'Aleudrine. - Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Poumon. - 1943, n° 6038, 2e Fiche, p. III.
D'après Dautrebande, Philippot, Charlier, Dumoulin. Presse Médicale, n° 41, p. 566 - 12-9-1942.
D'après Charlier - n° 3, p. 18 - 23-1-1943.

Tiffeneau. — Paris Médical, p. 369 - 1941. - Bulletin de l'Académie de Médecine. - 20 mars 1945.

Barach, Southwel, Humphrey, Joule. — Traitement par les Aérosols de Pénicilline. - Journal of the American Medical Asso. - 5 octobre 1946.

A. M. Olsen. — Rôle de la Pénicilline en Aérosol dans le traitement chirurgical de la Bronchite. - Proceding of the Staff Meetings of the Mayo Clinic. - 13 juin 1945.

M. S. Segal et C. M. Ryder. — Le traitement des infections respiratoires graves par l'Aérosol de Pénicilline. - New England Journal of Medicine. - 20 décembre 1945.

Sullivan, Goohue, Fales. — Nouvelle utilisation des Aérosols. Bristish Medical Bulletin - 1942.

H. N. Vermylie. — La Pénicilline sous forme d'aérosol dans la pratique médicale. - Journal Américain Association Médicale - 22 septembre 1945.